

THESIS

MUNICH

1966

ÜBER EINIGE VERÄNDERUNGEN
IM KLINISCHEN UND ANATOMO-PATHOLOGISCHEN VERLAUF
DER MIT STREPTOMYCIN BEHANDELTEN
TUBERKULÖSEN MENINGITIS

Fritz Pankiewicz

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154017_0201

ÜBER EINIGE VERÄNDERUNGEN
IM KLINISCHEN UND ANATOMO-PATHOLOGISCHEN VERLAUF
DER MIT STREPTOMYCIN BEHANDELTEN
TUBERKULÖSEN MENINGITIS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Fritz Pankiewicz
aus Desch/Siebenbürgen

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. P. EYMER
Mitberichterstatter: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan: Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 6.12.1966

Die Entdeckung der Antibiotika und besonders des Streptomycins haben die Prognose der tuberkulösen Meningitis vollkommen geändert. Aus einer 100 % unheilbaren Krankheit, die in allen Fällen nach kurzem Verlauf zum Tode führte, ist die tuberkulöse Gehirnhautentzündung eine Krankheit geworden, die in einer Anzahl von Fällen heilbar ist oder in der, durch die Behandlung das Leben um viele Monate verlängert werden kann.

Es ist wahr, dass die anfängliche Begeisterung, die im Streptomycin die ideale Behandlung aller Formen der Tuberkulose, auch der tuberkulösen Meningitis sah, zurückhaltender geworden ist. Heute wissen wir, dass nur eine gewisse Anzahl von Meningitis - Fällen geheilt werden kann; der Prozentsatz der Heilungen hängt ab vom frühzeitigen Beginn der Behandlung, vom Alter des Patienten, vom allgemeinen Rahmen der Tuberkulose in welcher die Meningitis auftritt, von der örtlichen Schädigung der Gehirnhaut (ob sie mit einem Cerebral - Tuberkulom zusammen auftritt oder nicht), ob im Verlauf der Meningitis Komplikationen (wie zum Beispiel Hydrocephalie oder Cysten) auftreten und schliesslich hängt der Erfolg vom Behandlungsschema ab.

In dieser Arbeit will ich mit Hilfe des mir zur Verfügung stehenden bibliographischen Materials und der eigenen Kasuistik versuchen folgende Punkte darzulegen:

- 1.) Grundzüge der Ätiologie und Pathogenie.
- 2.) Die frühzeitige Diagnose.
- 3.) Einige Bemerkungen über das Streptomycin.
- 4.) Die Behandlung der tuberkulösen Meningitis.
- 5.) der klinische Verlauf der mit Streptomycin behandelten tuberkulösen Meningitis.
- 6.) Der anotomo - pathologische Verlauf der mit Streptomycin behandelten tuberkulösen Meningitis.
- 7.) Die Prognose der mit Streptomycin behandelten tuberkulösen Meningitis.

Die ersten vier Punkte werden nur kurz dargelegt werden, um das Verständnis der ausführlicher bearbeiteten letzten drei Punkte zu ermöglichen.

Es muss vorausgeschickt werden, dass sich die Behandlungsweise der tuberkulösen Meningitis und der Meningitiden im Allgemeinen noch in einer fließenden Phase befindet, da die bisher erreichten Ergebnisse noch nicht als endgültig angesehen werden können.

GRUNDZÜGE DER ÄTIOLOGIE UND PATHOGENIE.

Wie jede seriöse Lokalisation, tritt die tuberkulöse Meningitis am häufigsten zu Beginn der sogenannten zweiten Phase (nach Ranke) auf, also kurze Zeit nach der Erstinfektion. In seltenen Fällen kann sie später auftreten, etwa bei einem chronisch Tuberkulösen (möglicherweise durch die Reaktivierung eines alten cerebralen Herdes).

Die Bazillen gelangen durch die Blutbahn zur Hirnhaut und zum Gehirn. Diese Streuungen können klein sein und nur meningiale Herde hervorrufen. Wenn hingegen die Streuung massiv ist, dann wird die Tuberkulose im gesamten Organismus auftreten und die Meningitis wird nur eine der Lokalisationen der generalisierten Milliaris sein.

Die Herde, von denen die Streuung ausgeht; gewöhnlich die Hilusadenopathie, die den pulmonalen Inokulations-Schanker begleitet oder in ein Gefäß einbrechender kaseöser Herd.

Es stellt sich hier die Frage ob Solitär - Tuberkulome des Gehirns als einziger Ausgangspunkt einer tuberkulösen Meningitis betrachtet werden können. Der sowjetische Autor Mintz kommt zu folgenden Schlussfolgerungen:

- 1.) der tuberkulöse Herd im Gehirn kann - ebenso wie jeder andere aktive Herd im Körper - Ausgangspunkt einer haematogenen Streuung und als deren Folge einer tuberkulösen Meningitis sein (haematogene Streuung).
- 2.) Wenn ein Gehirntuberkulom aktiv wird, kann die Gehirnhaut per continuitatem in das entzündliche Geschehen eingeschlossen werden und die Infizierung des Liquors ist ein zusätzlicher Faktor, der das Auftreten der Meningitis begünstigt (haemato - liquorogene Streuung).
- 3.) In einzelnen Fällen können alte cerebrale Herde der Ausgangspunkt einer Meningitis sein (liquorogene Streuung).

Bei zwei von zweiundzwanzig vom Autor untersuchten Fällen von tuberkulöser Meningitis fehlten die objektiven Zeichen einer haematogenen Streuung.

Bei diesen zwei Fällen können folgende Möglichkeiten angenommen werden:

- 1.) kann ein Wiederaufflackern eines Primärkomplexes stattgefunden haben, der jedoch von uns nicht entdeckt wurde,
- 2.) fand das Wiederaufflackern des Primärkomplexes fast gleichzeitig mit der neuerlichen Entzündung eines cerebralen Herdes statt, bei dem dieser den Liquor infizierte und die Meningitis dann auslöste,
- 3.) kann nur ein cerebraler Herd wieder aufgeflackert sein, der den Liquor infizierte und so die Meningitis auslöste.

Gleich welche Möglichkeit wir annehmen, kommen wir zu der Schlussfolgerung, dass die Solitär - Tuberkulome des Gehirns - besonders bei Kindern - nur in den seltensten Fällen als einziger Ausgangspunkt einer tuberkulösen Meningitis angesehen werden können.

In Bezug auf die bazilläre Erstinfektion ist die Meningitis eine der am frühesten auftretenden seriösen Lokalisationen. In der Mehrzahl der Fälle erkrankten die Kinder innerhalb der ersten 6 Monate nach der Erstinfektion an tuberkulöser Meningitis, hauptsächlich aber in den ersten drei Monaten nach dieser. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Kinder, bei welchen die Tuberkulin-Probe erst kürzlich positiv wurde, besonders zu beobachten.

Es ist wichtig zu wissen, dass bei Kindern eine tuberkulöse Meningitis im Anschluss an eine Pleuritis eine Ausnahme ist, da - wie wir schon sagten - die tuberkulöse Meningitis etwa in den ersten drei Monaten nach der Erstinfektion auftritt, während die Pleuritis selten vor 6 Monaten nach dieser erscheint.

Bei Erwachsenen ist die Situation eine andere, bedingt durch die veränderte Reaktionslage des Erwachsenen-Organismus, im Vergleich zu dem eines jungen. Bei Erwachsenen ist die tuberkulöse Meningitis meist die Komplikation einer allgemeinen Phthise. Bei diesen Fällen handelt es sich um cerebrale Herde (Tuberkulome), die die Pia Mater und die Arachnoiden infizieren. Diese cerebralen Herde sind alte, latente Schäden, die aus irgend einem Grund (Krankheit, Übermüdung, Trauma) aktiviert werden können.

DIE FRÜHZEITIGE DIAGNOSE.

Die Verlaufsprognose der mit Streptomycin behandelten Meningitis hängt weitgehend vom frühzeitigen Behandlungsbeginn ab.

Aus diesem Grunde hat sich das Verhalten des Arztes geändert. Schon einige Tage vor Auftreten der klassischen Meningitis-Zeichen treten einige Symptome auf, die der Arzt von früher nicht beachten wollte, aus Angst, eine Meningitis diagnostizieren zu müssen. Vor der Entdeckung der Antibiotika stellte man die Diagnose so spät wie möglich, um dem Patienten bzw. dessen Angehörigen nicht die letzte Hoffnung zu rauben, dass es sich um eine gutartigere Erkrankung als um eine tuberkulöse Meningitis handeln könnte, da diese ja unweigerlich das letale Ende bedeutete. So wurde die Diagnose erst dann gestellt, wenn alle klassischen Zeichen, besonders der Koch - Bazillus im Liquor aufgetreten waren.

Heute ist der Erfolg der Behandlung in die Hand des Arztes gelegt, der frühzeitig die Diagnose einer tuberkulösen Meningitis zu stellen weiss. Die Folgen der irrtümlich gestellten Diagnose einer tuberkulösen Meningitis werden niemals so schwerwiegend sein, wie die einer Meningitis, deren Behandlung man zu spät begonnen hat.

Die Vorläufer der klassischen Symptomatologie zeigen sich meist als plötzlich auftretende Charakteränderungen, besonders bei Kindern. Diese wollen plötzlich nicht mehr spielen, sind unruhig und klagen manchmal über Kopfschmerzen; andere Zeichen können Appetitlosigkeit, Brechreiz und Erbrechen sein. Der unachtsame Arzt begnügt sich in diesem Falle, eine Magenverstimmung zu diagnostizieren, beruhigt die Eltern, denen der veränderte Charakter ihres Kindes aufgefallen ist, und ist dann über das scheinbar plötzliche Auftreten, der klassischen Zeichen der Meningitis sehr unangenehm überrascht. Bei Kindern, die uncharakteristische Verdauungsbeschwerden, eine plötzliche veränderte Stimmungslage, unregelmässige Temperaturschwankungen zeigen, sollten wir an eine beginnende Meningitis denken und nicht erst auf das Auftreten der neurologischen Zeichen warten. Bei Kindern treten manchmal, jedoch nicht charakteristisch, in der Anfangsphase plötzliche Schreie (hydrocephalischer Schrei) auf. In der folgenden Phase ist das klinische Bild von den Reizzeichen der Kopfnerven beherrscht. Diese Zeichen unterscheiden sich von denen anderer Krankheiten dadurch, dass sie meist vorübergehender Natur sind.

In der Mehrzahl der Fälle ist die tuberkulöse Meningitis eine Teilerscheinung im Rahmen einer generalisierten Milliartuberkulose. Sie kann jedoch auch als selbstständige Krankheit auftreten. Dieses geschieht, wie wir im vorigen Kapitel gesehen haben, meist dann, wenn die Streuung von einem älteren cerebralen Herd, wie zum Beispiel einem Cerebral- oder Kleinhirn - Tuberkulom ausgeht. In einem solchen Fall können die klinischen Zeichen dieses schon früher bestehenden alten Herdes den Zeichen der Meningitis vorausgehen. Wenn bei einem Patienten, bei dem wir einen tuberkulösen Herd in irgend einem Organ, Lymphdrüsen, Knochen, Lunge entdeckt haben, plötzlich cerebrale Erscheinungen auftreten, müssen wir eine tuberkulöse Meningitis vermuten. Wenn wir im Prodromal-Stadium der tuberkulösen Meningitis eine Lungenaufnahme machen, können wir manchmal die Diagnose einer Milliartuberkulose stellen, noch bevor die meningalen Erscheinungen auftreten. Manchmal ähneln die Allgemeinerscheinungen der Anfangsphase der tuberkulösen Meningitis (Bradycardie, Leukopenie, positive Diazo - Reaktion) einem Typhus abdominalis. In allen Fällen ist die Untersuchung des Liquor für eine positive Diagnose von wichtigster Bedeutung.

Ausser den schon bekannten Eigenschaften des Liquor bei der tuberkulösen Meningitis zitiert Mandelbaum die Methode von Laub und Pollak, die bei der tuberkulösen Meningitis erhöhte Werte der proteolytischen Fermente im Liquor nachweisen. (Abfallenden Mengen von Liquor wird jeweils 0,5 ccm Glyzil - Triptophan beigefügt und das Gemisch eine Stunde im Brutschrank gehalten.) Ein positiver Ausfall schon bei einer Verdünnung von 1:2 spricht für eine tuberkulöse Meningitis.

Im Zusammenhang mit der frühzeitigen Diagnose einer tuberkulösen Menin-

gitis müssen auch die Beobachtungen des sowjetischen Autors S.D. Rossin vermerkt werden. Dieser beobachtete unter 100 Fällen von tuberkulöser Meningitis bei elf Fällen gleichzeitig eine Tuberkulose der Geschlechtsorgane. Bei diesen 11 Fällen stellte der Autor fest, dass der tuberkulösen Meningitis nicht die gewohnten cerebralen Zeichen vorangegangen waren. Diese Zeichen, Erbrechen, Kopfschmerzen, Genickstarre, Kernig'sches Zeichen u. s. w. treten bei diesen Fällen erst viel später auf, oder können gar nicht festgestellt werden. Daraus ist zu schliessen, dass bei diesen Erkrankungen die klassischen Zeichen der tuberkulösen Meningitis keine zu grosse Bedeutung haben. Dafür treten bei diesen Fällen, die nur bei Erwachsenen vorkommen, andere Zeichen auf, die eine Schädigung des unteren Rückenmarks anzeigen: Bauchschmerzen, Kreuzschmerzen, Lähmungen der unteren Gliedmassen. Diese Zeichen treten frühzeitig auf und nehmen die Stelle der cerebralen Erscheinungen ein. Der Liquor zeigt jedoch auch in diesen Fällen die klassischen Veränderungen. Der Autor benennt diese Fälle "die ascendente Form der tuberkulösen Meningitis." Folglich müssen wir bei allen Patienten, die an einer Genitaltuberkulose leiden, dem möglichen Auftreten von Zeichen einer Schädigung des unteren Rückenmarks besondere Aufmerksamkeit schenken.

Es stellt sich die Frage, wann mit der Streptomycin-Behandlung einer tuberkulösen Meningitis und einer Lungentuberkulose begonnen werden soll, nachdem wir wissen, dass ein Primärkomplex - wenn er nicht ausheilt - sich in zwei Richtungen entwickeln kann: eine maligne Streuung führt zu einer Meningitis, eine relativ weniger maligne zu einer Streuung in irgend einem anderen Organ. Sollen wir warten bis die sicheren Zeichen einer malignen Streuung auftreten, oder sollen wir schon beim geringsten Zeichen einer solchen Streuung mit der Behandlung beginnen? Es ist zweifellos klar, dass wir nicht zu wählen haben. Eine verhütete Meningitis ist immer begrüßenswerter, als eine nach allen Regeln der Kunst behandelte, deren Heilung, wie wir später sehen werden, von so vielen Faktoren abhängig ist.

EINIGE BEMERKUNGEN ÜBER DAS STREPTOMYCIN.

Der antibiotische Mechanismus ist in seinen Einzelheiten noch fast unbekannt.

Einige Mikro - Organismen, wahrscheinlich der Grossteil wirken durch ihre Ausscheidungen rein bakteriostatisch und verhindern die Teilung oder bewirken durch ein Enzym-System eine ungünstige Veränderung der umgebenden Medien. Andere setzen toxische Substanzen frei, die einen schädigenden Einfluss auf das Protoplasma oder die Zellmembrane haben; durch diesen Einfluss wird die Atmung

und der Stoffwechsel der Zelle gehemmt, die dadurch dann zwangsläufig zugrundegehen muss. Während einige diese Wirkungen direkt erzeugen, bringen sie andere nur indirekt zustande, über die Zersetzung der Glukose und Freistellung von Wasserstoffsuperoxyd.

Damit ein Antibiotikum bei gleich welcher Infektionskrankheit wirksam sein kann, müssen (nach Weekers) vier Bedingungen erfüllt sein:

- 1.) der pathogene Keim muss gegen das Antibiotikum empfindlich sein,
- 2.) das Antibiotikum muss an der Stelle, wo sich der Keim befindet, eine genügend hohe Konzentration erreichen,
- 3.) die bakterio-statische oder bakteriolytische Wirkung des Antibiotikums muss in Berührung mit dem Gewebe und dem Blute weiter bestehen, ohne daß das Antibiotikum die Struktur dieser Gewebe beeinflusst, ohne die Erythrocyten zu zerstören und ohne die Leukocyten-Aktivität zu beeinträchtigen,
- 4.) zum Ende einer Behandlung muss der Organismus entweder aseptisiert oder gegen den pathogenen Keim immunisiert sein, da im gegenteiligen Fall ein Recidiv auftreten könnte. Aus diesem Grunde muss die Behandlung noch einige Zeit nach Abklingen der pathologischen Zeichen fortgesetzt werden, damit die Aseptisierung gesichert sei.

Diese allgemeinen Bedingungen beziehen sich auch auf das Streptomycin, im besonderen bei seiner Anwendung bei der Tuberkulose.

Das Streptomycin wird durch den Harn in der zweiten Stunde zu 20 - 40 und nach zwölf Stunden zu 50 - 80 % ausgeschieden. Es wird ebenfalls durch die Galle ausgeschieden; es überschreitet die placentäre Barriere, tritt in die Peritoneal- und Pleuralflüssigkeit und das Augenwasser über. Es tritt in den Liquor über, wenn die Hirnhautbarriere geschädigt ist; die Konzentration im Liquor erreicht etwa die Hälfte der Blutkonzentration.

Aktionsmechanismus. Auf Grund des oben Angeführten können folgende Aktionsmechanismen angenommen werden:

- 1.) das Streptomycin verhindert die Zellteilung und dadurch die Vermehrung der Bazillen. Die an einer Teilung verhinderten Bakterien sterben allmählich ab.
- 2.) Das Streptomycin kann einen metabolischen Ablauf stören, in dem es an Stelle essentieller Nährstoffe der Bakterien tritt.
- 3.) Das Streptomycin verhindert die Oxydation eines Stoffes, der im bakteriellen Ernährungsprozess resynthetisiert werden muss, mit anderen Worten, das Streptomycin ändert den intermediären Stoffwechsel der Bakterienzelle.
- 4.) Das Streptomycin stört bestimmte enzymatische Vorgänge und hemmt die Aktivität der Urease.
- 5.) Das Streptomycin wirkt hemmend auf die Oxydationsvorgänge der Zelle.

Einige Forscher konnten im Filtrat von *Aktinomyces* ein Antidot feststellen, das fähig wäre, bakterielle Toxine *in vitro* zu neutralisieren. Diese Erscheinung könnte jedoch die Aseptisierung des Organismus mit Hilfe des Streptomycins nicht erklären.

Toxizität: Es können akute toxische Erscheinungen auftreten: Fieber, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Schwindelerscheinungen treten meist zusammen mit Hörstörungen, die bis zur Taubheit gehen können, auf. Der Schwindel tritt besonders bei Langzeitbehandlung mit Streptomycin auf. Im allgemeinen kann gesagt werden, dass die Toxizität gering und in Abhängigkeit von der täglich verabreichten Menge von Streptomycin ist.

Die Resistenz der Mikro - Organismen gegenüber Streptomycin ist sehr unterschiedlich. Der grosse Unterschied der Sensibilität der verschiedenen Stämme der gleichen Bakterie gegenüber Streptomycin zusammen mit der Verschiedenheit der Resorption und der Ausscheidung bei dem einzelnen Patienten oder beim gleichen Patienten in verschiedenen Zeitabständen der Erkrankung, lässt eine klinische Bewertung des Streptomycins sehr schwer erscheinen. Im übrigen ist bei einer Bakteriämie eine grosse Zahl von streptomycinempfindlichen Keimen und nur wenige resistente festzustellen.

Die Entwicklung einer aparenten Resistenz stellt einen Ausleseprozeß dar, in welchem die empfindlichen Keime ausgeschieden werden, und in dem sich dann die resistenten Stämme entwickeln können. Doch kann die Streptomycin - Resistenz nicht allein durch diesen Auslesemechanismus erklärt werden, der ein absolut passiver Prozess wäre. Es dürfte sich eher um eine Erzeugung von Streptomycinase handeln, welche die Aktivität des Streptomycins hemmt, gleich ob dieses Enzym vom Organismus selber oder aber von den Bakterien selbst hergestellt wird. Es muss aber auch bekannt sein, dass es streptomycin-resistente Stämme gibt, wie es durch die Lungentuberkulosen bewiesen wird, bei denen die Patienten von Anfang an gegen das Antibiotikum resistent waren und bei denen die Infektion mit grosser Wahrscheinlichkeit von einem mit Streptomycin behandelten Patienten zustandegekommen war.

DIE BEHANDLUNG DER TUBERKULÖSEN MENINGITIS MIT STREPTOMYCIN.

Dieses ist ein zu weitläufiges Kapitel, um in Einzelheiten eingehen zu können. Ich werde nur einige neuere Daten erwähnen. Es handelt sich um Behandlungsmethoden, mit denen versucht wird, und es auch meist gelingt, Behandlungsmisserfolge zu vermeiden.

Schon bei Einführung des Streptomycins konnte festgestellt werden, dass in

den meisten Fällen, bei denen Streptomycin nur intramuskulär verabreicht wurde, seine Konzentration im Liquor zu gering blieb. Aus diesem Grunde ist heute allgemein anerkannt, dass das Streptomycin sowohl intramuskulär als auch intrarachidian verabreicht werden muss. Wie wir später sehen werden, leistet uns die intraventriculäre und intracysternale Darreichungsform des Streptomycins grosse Dienste.

Die Mehrzahl der Autoren macht folgende kombinierte Behandlung:

Im ersten Monat wird eine Angriffsbehandlung durchgeführt. Es werden verabreicht täglich:

intrarachidian:	intramuskulär:
0 - 3 Jahre: 3 mg/kg Gewicht max 2,5 - 5 ctgr. insgesamt.	10 ctgr/kg Gewicht max 0,5 - 1,5 gr.
3 - 12 Jahre: 2 mg/kg Gewicht max 3 - 8 ctgr. insgesamt.	10 - 8 - 6 ctgr./kg Gewicht max 1,5 - 2,0 gr.
über 12 Jahre: 1 mg/kg Gewicht max 10 ctgr	6 - 4 ctgr./kg Gewicht max 1,5 - 2,0 gr.

Anschliessend wird eine Dauerbehandlung nach folgenden Schema durchgeführt:

intrarachidian:	intramuskulär:
im 2. Monat 2,5 - 5,0 ctgr. jeden 2. Tag -	tgl. nach Körpergewicht 0,25 - 1,0 gr.
3. Monat 2,5 - 5,0 ctgr. jeden 3. Tag.	- " -
4. Monat 2,5 - 5,0 ctgr. einmal wöchentlich.	- " -

Dieses Behandlungsschema findet natürlich nur bei günstig verlaufenden Fällen Anwendung. Alle anderen Fälle benötigen eine entsprechende Änderung.

DER KLINISCHE VERLAUF DER MIT STREPTOMYCIN BEHANDELTEN TUBERKULÖSEN MENINGITIS.

Die von der 1. Medizinischen Universitätsklinik und der Universitäts-Kinderklinik Klausenburg behandelten Fälle von tuberkulöser Meningitis lassen uns verschiedene Verlaufsformen und verschiedene Änderungen des Verlaufs und der ursprünglichen Semeiologie als Folge der Streptomycin - Behandlung erkennen.

Im allgemeinen decken sich die Beobachtungen aus Klausenburg mit denen der Weltliteratur, vor allem mit den sowjetischen Beobachtungen. Wir müssen hier aber bemerken, dass die Ergebnisse aus Klausenburg weniger anspruchsvoll sein können, weil weniger Fälle behandelt wurden und die materiellen Möglichkeiten geringer waren.

Wenn wir aber unsere Kasuistik mit der aus verschiedenen Veröffentlichungen vergleichen, können wir interessante und charakteristische Schlussfolgerungen ziehen. Wir können feststellen, dass alle behandelten Fälle, mit Ausnahme derer, die zu spät eingeliefert wurden und schon nach wenigen Tagen verstarben, unter Streptomycin einen "dirigierten" Verlauf zeigten.

Was den Krankheitsbeginn betrifft, so war dieser mehr oder weniger schleichend und langsam. Bei sehr vielen Fällen fanden wir die ersten meningialen Zeichen in der Rekonvaleszenz nach Röteln oder während einer evolutiven Lungenkrankung. Bei einigen Kranken verlief der Krankheitsbeginn in mehreren Schüben. Dieser schubweise Beginn kann verschieden gedeutet werden, er kann das klinische Zeichen von zwei aufeinanderfolgenden Lokalisationen sein, wobei die erste eine Milliaris der Lunge wäre, oder aber kann es sich zuerst um ein cerebrales Tuberkulom handeln, welches sich vor der Generalisierung des Prozesses gebildet hat; die Generalisierung wird dann durch die klassischen Symptome angezeigt.

Bei einigen Fällen, besonders bei denen, die wegen einer Lungentuberkulose in der Klinik behandelt wurden, traten die meningialen Zeichen plötzlich auf. Diese Fälle, die wegen der ersten Erkrankung (Lungentuberkulose) schon mit Streptomycin behandelt wurden, zeigten den günstigsten Krankheitsverlauf, weil bei diesen Fällen die Behandlung mit Streptomycin praktisch am ersten Krankheitstage schon begonnen hatten; man fügte beim ersten Auftreten von meningialen Zeichen zur intramuskulären Therapie das Streptomycin intralumbal hinzu.

Im allgemeinen konnten wir folgende Verlaufsformen beobachten:

- 1.) schwere Verlaufsform in einem einzigen Schub ohne Besserung.
- 2.) Unvollständige Besserung, chronische tuberkulöse Meningitis, langsame, kachektisierende Form mit Rückfällen im Verlaufe der Behandlung.
- 3.) Besserung der Meningitis.
- 4.) Vollkommene klinische Heilung mit Beendigung der Behandlung.
- 5.) Rückfälle.

1.) Die erste Gruppe bestand aus Patienten die zu spät in Klinikbehandlung kamen, d. h. bei den zwischen Krankheits- und Behandlungsbeginn ein zu grosser Zeitraum lag. Dieser Zeitraum war immer länger als zwei Wochen. Ein Teil dieser Kranken zeigte schon bulbäre Zeichen, Lähmungen, Paraplegien oder Hae-

moplegien. In diesen Fällen haben die Patienten gar nichts durch die Behandlung gewonnen, es konnte nicht die leichteste Besserung festgestellt werden. Die Krankheit verlief, wie wenn keinerlei Behandlung durchgeführt worden wäre.

Fall Ekaterina V., siebenjährig wird 2 Wochen nach Krankheitsbeginn mit ausgeprägten meningialen Zeichen aufgenommen. Es wird sofort mit intramuskulärer und intralumbaler Behandlung mit Streptomycin begonnen. Im Laufe eines Monats wurden 30 gr. Streptomycin verabreicht. Es konnte während der Behandlung bei der Patientin keinerlei Besserung festgestellt werden, der Zustand verschlechterte sich bis zum Exitus ständig.

Man kann die Frage stellen, ob es nicht überhaupt unnötig war bei dieser Kranken und überhaupt bei Patienten bei denen mehr als zwei Wochen vom Krankheitsbeginn verstrichen waren, mit einer Behandlung einzusetzen. Wir sind der Meinung, dass die Behandlung bei allen Patienten deren Zustand noch nicht "in extremis" ist, begonnen werden soll, denn wir können heute noch nicht wissen, ob eine Perekktionierung der Behandlung nicht doch die Rettung des einen oder anderen Patienten dieser Gruppe möglich machen wird. Die Beobachtung dieser Fälle weist noch einmal auf die Wichtigkeit der frühzeitigen Diagnose hin.

Bei einem Teil der Patienten konnte ein Krankheitsverlauf verfolgt werden, der bis zur Einführung der Streptomycinbehandlung noch niemals gesehen wurde: eine Besserung der Krankheit. Einige Tage nach Behandlungsbeginn ist eine bemerkenswerte Besserung der Symptome festzustellen: die Mattigkeit wird weniger ausgeprägt, des Bewußtsein klärt sich langsam, der Kopfschmerz lässt nach, die Muskelkontraktur schwindet, das Fieber zeigt eine sinkende Kurve. Der Patient, der noch vor wenigen Tagen in starrer, steifer Haltung stöhnend oder aufschreiend unbeweglich im Bett lag, wird jetzt ruhig, entspannt und ist sogar fähig alleine Nahrung zu sich zu nehmen. Die charakteristischen neurologischen Zeichen schwinden jedoch viel langsamer. Auch das Fieber bleibt noch und zeigt unregelmässige Schwankungen.

Nach dieser Besserung kann die Krankheit verschieden weiter verlaufen. Es kann sich das einstellen, was wir chronische tuberkulöse Meningitis nennen möchten. Diese Kranken zeigen in der ersten Zeit der Behandlung eine Besserung. Einige Wochen lässt uns der Zustand der Patienten eine Heilung erhoffen. Die Lumbalpunktion und die Fieberkurse zeigen uns jedoch, dass die Krankheit noch nicht in Heilung begriffen ist. Auf einmal treten wieder Kopfschmerzen auf, der Patient erbricht, Zeichen die bei Behandlungsbeginn verschwunden waren.

Manchmal könnte man an einen toxischen Einfluss des Streptomycins denken, doch auch wenn wir die Behandlung mit Streptomycin unterbrechen, treten die anderen Zeichen doch auf, oder verschlimmern sich. Es treten Augenlähmungen auf, die Sehkraft lässt nach, es stellen sich Veränderungen am Augenhinter-

grund ein. Diese Veränderungen sind von der sowjetischen Autorin Cotlenskaja besonders studiert worden. Sie gibt in ihrer Arbeit, die Untersuchungsergebnisse von 75 verschieden altrigen Kindern, die an tuberkulöser Meningitis erkrankt waren, wieder; 45 von diesen waren mit Streptomycin behandelt worden. Es konnten bei Kindern, bei denen der Beginn der Erkrankung nicht länger als 10 - 12 Tage zurücklag, längere Zeit Beobachtungen gemacht werden. Von den 45 mit Streptomycin behandelten Kindern sind 24 gestorben, 17 von diesen, in den ersten drei Monaten, und sieben im Verlaufe von 4 - 14 Behandlungsmonaten.

Die Kinder, die in den ersten 2 - 3 Monaten starben, waren in einem fortgeschrittenen Stadium interniert worden. Die Autorin stellt fest, dass bei einigen Kindern die Krankheit einen chronischen Verlauf nahm und diese kamen nach einer längeren Besserung infolge eines Wiederaufflackerns der tuberkulösen Meningitis ad exitum. Die Behandlung mit Streptomycin ändert somit den üblichen Ablauf der tuberkulösen Meningitis, die dadurch chronisch wird. So hatte die Autorin auch Gelegenheit, diese Kinder aus anatomo-pathologischer Sicht zu studieren.

Bei der Untersuchung des Augenhintergrundes konnte sie bei 6 Kindern Solitär-Tuberkeln, bei 8 Kindern papilläre Stauung zusammen mit Solitär-Tuberkeln und eine einfache Stauung bei 16 Kindern feststellen. 15 Kinder zeigten einen unveränderten Augenhintergrund.

Die Solitär-Tuberkeln können peripapillär, entlang der Gefäße, in der Macula-Gegend, oder an der Peripherie des Augenhintergrundes gelegen sein. Im Verlaufe der Erkrankung ändern sie ihr Aussehen, in dem sie eine dunklere Farbe bekommen.

Die Autorin hat die Tuberkulome des Augenhintergrundes in verschiedenen Krankheitsphasen verfolgt, besonders nach Verschwinden der klinischen Zeichen der tuberkulösen Meningitis und nach Besserung des Liquorbefundes infolge der Behandlung mit Streptomycin. In zwei Fällen konnte das Auftreten der Solitär-Tuberkulome gleichzeitig mit dem Ansteigen der Zellzahl im Liquor beobachtet werden; diese entzündlichen Veränderungen sind der klinischen Verschlechterung etwa zwei Monate vorausgegangen. In einem dieser beiden Fälle wurde das Solitär-Tuberkulom des Augenhintergrundes nach der vierten Behandlungsserie mit Streptomycin während einer Periode der anscheinenden Besserung beobachtet.

Fall Slava S., 5 1/2 jährig, wurde mit Zeichen einer beginnenden tuberkulösen Meningitis eingewiesen. Die Thorax-Radiographie zeigt eine beidseitige Lungenstreuung. Der Liquor ist klar, Albumin 1,22 %, Zellen 356, Pandy stark positiv, im Fibringerinnel konnten keine Koch-Bazillen festgestellt werden.

Die Behandlung wurde am 4. Krankheitstage begonnen. Nach drei

suboccipitalen Injektionen von je 0,1 gr. Streptomycin trat eine auffallende Besserung ein, das Kind klagte nicht mehr über Kopfschmerzen und wurde lebhafter. Neurologisch bestand eine leichte Nackensteifigkeit, der Augenhintergrund war ohne Befund. Am 96. Krankheitstag traten im Liquor-Koch Bazillen auf, bei zufriedenstellendem Allgemeinzustand. Nur neurologisch machte sich jetzt eine Anisokorie, Strabismus, Facialis - Parese, Hyperreflexie und unsicherer Gang bemerkbar. Am 137. Krankheitstag tritt im rechten Augenhintergrund ein Solitär - Tuberkel auf. Drei Wochen nach dieser Erscheinung verschlechtert sich der Allgemeinzustand. Durch Intensivierung der Behandlung bessert sich dieser jedoch nach einiger Zeit wieder. Am 206. Krankheitstag ist ein neuer Herd festzustellen, bei gleichzeitiger Verschlimmerung des Krankheitsbildes. Durch die Behandlung bessert sich der Zustand noch einmal, der Augenhintergrund bleibt jedoch unverändert. Im 8. Krankheitsmonat verschlechtert sich der Zustand, das Albumin im Liquor steigt plötzlich an. Ophthalmoskopisch zeigt sich ein leichtes Papillenoedem, im linken Auge das Auftreten eines neuen Herdes. Unter fortschreitender Kachexie tritt am 294. Krankheitstage der Tod ein.

Cotleanaskaja beschreibt ebenfalls Papillarstauungen, gleichzeitig mit Solitär - Tuberkulomen, wobei beide nach Behandlungsbeginn auftraten. Bei 16 Kindern bemerkt sie eine Papillarstauung schon vor Behandlungsbeginn.

Die Behandlung mit Streptomycin hat die Veränderungen des Augenhintergrundes nicht beeinflusst, obwohl die Zellzahl im Liquor abfiel und obwohl das Streptomycin, wenn auch manchmal nur vorübergehend einen günstigen Einfluss auf das Allgemeinbefinden hatte.

Doch kehren wir zu der sogenannten verlängerten Form der tuberkulösen Meningitis zurück, deren Beschreibung wir vorher begonnen hatten.

Während der Behandlung können Paraplegien auftreten. Das Krankheitsbild kann einer Encephalitis gleichen, was uns pathologisch an die Möglichkeit einer diffusen Schädigung des Neuraxons denken lässt. Diese Entwicklung kann mehrere Monate anhalten, wobei die Kranken erregt oder stupores sein können. Die Verschlechterung ist langsam aber fortschreitend, das Fieber steigt an und der Patient stirbt in einem kachektischen Zustand.

In diesen Fällen hat das Streptomycin den Krankheitsverlauf verändert, indem es die Meningitis - man kann sagen - in eine chronische Meningo - Encephalitis verwandelt hat.

Kurz der Verlauf eines Falles aus der 1. Medizinischen Klinik

Fall Sofia L., 17 jährig, wird am 5.9.49 in der ersten Krankheitswoche

stationär aufgenommen. Nach 3 Tagen Behandlung bessert sich der Allgemeinzustand. Die Patientin erbricht nicht mehr, das Fieber sinkt. Nach einer Woche ist sie subfebril, spricht, leichte Nackensteifigkeit. Am 12. Behandlungstag steigt das Fieber wieder auf $38,3^{\circ}$. Die Patientin erbricht, schlechter Allgemeinzustand. Ophthalmoskopisch können Chorioidal-Tuberkel festgestellt werden. Am 24. Behandlungstag ist der Allgemeinzustand wieder gebessert, um sich am 27. Behandlungstag wieder zu verschlechtern; starke Kopfschmerzen, generalisierte Hyperaesthesien, Erbrechen. Nach einigen Tagen treten diese ernsten Beschwerden nur noch nachts auf. Am 34. Tag Besserung des Allgemeinzustandes, nur noch leichte Kopfschmerzen, 10 Tage später wiederum sehr ernster Zustand, Kopfschmerzen, die nur mit Dilaudid leichter werden. Noch einmal bessert sich der Zustand. Am 65. Tag stellt sich eine rapid zunehmende Parese der oberen Gliedmassen ein und die Patientin kommt ad exitum.

Dieser Fall lässt sich genau zu dem Typ der verlängerten, kachektisierenden Meningitiden einreihen; bei dem nach einer Behandlung mit 80 gr. Streptomycin der Tod eingetreten ist.

Unter Punkt 3 haben wir die Besserung der Meningitis angeführt, diese kann vollkommen sein, sowohl was die allgemeinen und die funktionellen Symptome, als auch die neurologischen Zeichen betrifft. Bei diesen Kranken, bei denen die Behandlung frühzeitig begonnen wurde, konnten wir auch eine frühzeitige und fortschreitende Besserung der allgemeinen und psychischen Symptome bemerken, denen die neurologischen folgten. Der Allgemeinzustand bessert sich, die Kranken nehmen an Gewicht zu, was in der Prognose als günstiges Zeichen gewertet werden kann. Wenn bei diesen Kranken die Behandlung zu früh unterbrochen wird, werden wir nach einem unterschiedlich langen Intervall Rückfälle erleben.

Die Kliniker verstehen heute unter Rückfällen neue meningeale Schübe, welche nach Unterbrechung der Behandlung auftreten, während als Recidive das Wiederauftreten von meningealen Symptomen während der Behandlung angesehen werden. Die Rückfälle können beiläufig vom 15. Tag bis etwa 4.- 5. Monat nach Einstellung der Behandlung auftreten.

Die Symptomatologie der Rückfälle ist der vom Krankheitsbeginn ähnlich. Die wichtigsten Zeichen sind: Temperaturanstieg, Kopfschmerzen, Erbrechen, Gewichtsabnahme, oftmals Verwirrtheit. Jedoch sind die psychischen Zeichen meist weniger ausgeprägt, als wie bei Krankheitsbeginn. Die Augensymptome sind in diesen Fällen sehr häufig. Ausser dem peripapillären Oedem kann man oft Ophthalmoplegien, sowie eine Verschlechterung der Sehkraft feststellen.

Manchmal kann man bei der Liquor - Punktion Zeichen eines Verschlusses

der Foramina oder Verklebungen der spinalen Gehirnhäute, die durch eine Pachymeningitis hervorgerufen wurde, feststellen. In diesen Fällen ist ein operatives Eingreifen nötig, das jedoch sehr schwierig ist, da der Eingriff meist zu spät ausgeführt wird. Im allgemeinen kann gesagt werden, dass die Rückfälle um so häufiger sind, als die Behandlung zu frühzeitig beendet wurde.

Was für Veränderungen zeigt der Liquor im Verlaufe der Behandlung? Schon nach einigen Tagen, manchmal schon nach 24 Stunden ist der direkte Nachweis von Koch - Bazillen schon sehr schwierig. Auch die Kulturen sind klein, bei der Inokulation auf Meerschweinchen entstehen nur lokale Läsionen. Nach einiger Zeit wird der Liquor steril und die Inokulationen verlaufen negativ. Bei schweren Fällen kann der Liquor während der ganzen Behandlungszeit Koch - Bazillen enthalten. Manchmal können kurze Zeit vor Auftreten eines Rückfalls oder eines Rezidivs, trotz klinischer Besserung im Liquor erneut Tuberkel - Bazillen auftauchen.

Die Zellzahl verhält sich während der Behandlung abwechselnd. Diese Unterschiedlichkeit kann aber auch von der durch die intraarachnoidalen Injektionen bedingten Hirnhautreizung herrühren.

Bei günstigem Krankheitsverlauf bessert sich der Liquor. Es ist wichtig zu vermerken, dass einem Rückfall immer eine Verschlechterung des Liquors vorausgeht. Die Leukocyten - Zahl steigt in diesem Fall plötzlich oft über die Zahl beim Krankheitsbeginn an.

Die Eiweisskurve geht im allgemeinen mit der Leukocyten-Kurve parallel.

Eine Blockierung des Liquors kann sehr einfach durch die Queckenstedt'sche Probe festgestellt werden. Ausserdem besteht ein Unterschied der Zellzahl im Liquor der lumbal und dem der suboccipital entnommen wurde. Weitere Zeichen der Blockierung und der Cystenbildung werden später noch besprochen.

Zunächst in Kürze ein Fall als Beispiel für einen Rückfall der Meningitis, behandelt in der 1. Medizinischen Universitäts-Klinik.

Fall Agrippina G. 25 jährig, wird mit schwersten meningealen Symptomen am 13.2.50 aus einem Provinzkrankenhaus eingeliefert. Sehr starke Nackensteifigkeit, Erbrechen, vollkommene Benommenheit. Die schon begonnene Behandlung mit Streptomycin wird fortgesetzt. Unter dieser Behandlung tritt eine sehr langsame, aber ständige Besserung ein. Drei Monate nach Behandlungsbeginn treten bei gutem Allgemeinzustand Zeichen einer Streptomycin - Intoxikation auf. Schwere Gleichgewichtsstörungen, Zeichen toxischer Myelitis mit dorsolumbalen Lokalisation, gekennzeichnet durch sehr starke Abdominalschmerzen. Da der Zustand der Patientin sich immer weiter bessert, kann die Streptomycin-Dosierung verringert werden. Die Patientin kann Mitte Mai nach einer Behandlung mit 151 gr. Streptomycin und 380 gr. Para - Amino-

salizylsäure das Krankenhaus in klinisch geheiltem Zustand verlassen, es bestehen lediglich die Zeichen der Streptomycin - Vergiftung. Im Monat November treten infolge einer Schwangerschaft neuerlich sehr schwere meningeale Zeichen auf und trotz intensivster Behandlung kommt die Patientin unter ständiger Verschlimmerung der Symptome nach 6 Wochen ad exitum.

Eine andere Verlaufsmöglichkeit der mit Streptomycin behandelten tuberkulösen Meningitis stellt das sogenannte Irritations- oder Reizsyndrom dar. In diesen Fällen bemerkt man unter der Behandlung zunächst eine Besserung des Allgemeinzustandes um plötzlich das Auftreten von sehr schweren Symptomen zu erleben; 39 - 40 ° Fieber, schwere andauernde Rachialgien, blitzartige Schmerzen in den Extremitäten und im Kreuz, ausserdem starke Kopfschmerzen, Erbrechen und psycho - motorische Unruhe. Also ein intensives meningeales Syndrom. Es muss aber bemerkt werden, dass bei diesen Fällen diesem Zustand keine wesentliche Verschlechterung des Liquorbefundes vorausgeht, wie man es bei Recidiven oder Rückfällen erlebt; besonders ist zu bemerken, dass sich die Zellzahl im allgemeinen nicht wesentlich ändert. Wenn wir in diesen Fällen die Behandlung unterbrechen, erleben wir nach einigen Tagen eine Besserung der meningealen Zeichen, die jedoch wieder auftreten, wenn wir die intrarachidiane Behandlung mit Streptomycin wieder aufzunehmen versuchen.

Folgende Elemente erlauben uns diese Syndrom zu individualisieren:

Verschlimmerung der meningealen Zeichen während der Behandlung und eine plötzliches Eintreten der Phaenomene kurze Zeit nach der intrarachidianen Einführung des Streptomycins. Klinisch zeigt sich diese Verschlechterung durch das Auftreten der meningealen Zeichen und manchmal einer lumbo - sacralen Meningo - Radiculitis an. Auch stellt man eine sehr ausgeprägte Hyperaesthesie der Lendengegend fest. Die Unterbrechung der Behandlung bringt eine auffällige Besserung aller meningealen Zeichen mit sich.

Eine weitere Komplikation der Streptomycin - Behandlung ist die schon vorher erwähnte spinale Blockierung mit allen ihren Folgen.

Die Studien von Nasta und Baicoianu über die Aetio - Pathogenie des Irritations - Syndroms und der spinalen Blockierung sind sehr interessant; die Autoren gelangen zu folgenden Schlussfolgerungen:

1.) Traumatismen. Einige anatomo - pathologische Beobachtungen haben gezeigt, dass es kein Übereinstimmen zwischen den Punktionsstellen und der Lokalisation der Blockierung gibt. In den von Rusicska nekroptisch untersuchten Fällen, war die Blockierung an der engsten Stelle des Subarachnoidalraumes (cervicale Verdickung des Marks) aufgetreten, also weit höher als die übliche Injektionsstelle des Antibioticums. Das Kollektiv für pathologische Anatomie

des Phthiseologie - Instituts aus Bukarest hat in zwei Fällen gefunden, dass die innere Seite der Dura Mater von den durchgeführten Punktionen durchlöchert war. Ebenso bestanden an den Punktionsstellen Haematome. Diese Haematome begünstigen sicherlich die Bildung einer lokalen - entzündlichen, irritativen Verwachsung.

2.) Die Reizwirkung des Streptomycins. Diese wurde experimentell an Tieren nachgewiesen. Aus diesem Grunde empfehlen die sowjetischen Autoren Martinson, Peciuc und Dergaciev die suboccipitale Verabreichung des Streptomycins, weil man bei dieser Darreichungsform mit geringeren Streptomycin - Dosen auskommt und dadurch die toxisch - irritative Wirkung verringert wird.

3.) Der entzündliche Faktor. Die Entzündung wird hauptsächlich durch die physikalische und chemische Wirkung des Streptomycins bewirkt. Die sowjetischen Autoren Futer und Prohorovici sind der Meinung, dass die Entzündung hauptsächlich durch das toxisch-irritative Element bewirkt wird.

Bei der Tagung des Tuberkulose - Instituts der Ukraine im Jahre 1949 zeigte Hominski, dass das Streptomycin die Exsudation vermindert, die Fibrosierung hingegen begünstigen würde. So könnte die Bildung von Blockierungen und Hindernissen im freien Fluss des Liquors als eine direkte Folge der Wirkung des Streptomycins auf die tuberkulöse Schädigung angesehen werden.

DIE ANATOMO - PATHOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN DER MIT STREPTOMYCIN BEHANDELTEN TUBERKULOSEN MENINGITIS.

Zuerst einige kurze Betrachtungen über das anatomo-pathologische Bild der tuberkulösen Meningitis im allgemeinen.

Makroskopisch: Die Gehirnwindungen sind abgeflacht und hyperaemisch. Die Gehirnhaut ist matt und von einem gelblichen, gelatineartigen Exsudat durchtränkt, das an der Gehirnbasis stärker angesammelt ist. In sehr seltenen Fällen kann das Exsudat auf der konvexen Oberfläche des Hirns oder in der Gegend des Kleinhirns stärker angesammelt sein. Auf der Gehirnhaut bemerkt man eine kleine oder grössere Anzahl von kleinen gelblichen, milliaren Herden, welche oftmals in Gruppen angeordnet sind. Ausser diesen bemerkt man käsige Herde von grösseren Ausmassen (0,3 - 0,6 cm).

Im Falle einer Meningo - Encephalitis bemerkt man in der Cerebralsubstanz an den Stellen, die mit der Hirnhaut in direkter Berührung waren, hyperaemische Zonen mit käsig nekrotischen Herden.

Wenn im Hirn Tuberkeln gefunden werden, so sind dieses runde, manchmal ovale Knoten, die gut von der umgebenden Hirnmasse abgegrenzt sind. Die

Grösse der Tuberkulome ist unterschiedlich. Im Kleinhirn können sie so gross werden, dass sie den Platz einer ganzen Kleinhirn - Hemisphäre einnehmen.

Ausser den Tuberkeln kann man in der Hirnsubstanz noch Erweichungszonen erkennen, die, wie wir im Kapitel über die Prognose sehen werden, eine sehr wichtige Rolle bei der Ursache des sogenannten "Spättodes", der während der Behandlung auftritt, spielen.

Ausserdem können verschieden grosse Blutungen bestehen. Die Ventrikel sind in vielen Fällen ausgedehnt, in einigen Fällen sind auch auf dem Ependym kleine weissliche Herde zu sehen.

Mikroskopisch zeigte die Hirnhaut Entzündungsgebiete, neben denen man aber auch immer gesunde Zonen sieht. An den entzündeten Stellen ist die Hirnhaut verdickt, zeigt eine lockerere Struktur und ist mit einer homogenen Masse gefüllt, die sich mit Eosin rosa färbt. In anderen Gegenden zeigt das Exsudat ein ausgeprägtes Fibrinnetz, in dessen Maschen Zellen zu sehen sind (Neutrophile, Lymphocyten und einige Erythrocyten, manchmal Plasmazellen, und Makrophagen). Die Zellen sind meist als eine perivaskuläre Hülle entlang der Gefässe angeordnet.

Manchmal kann eine dichte und diffuse Zellinfiltration der Hirnhäute beobachtet werden. In allen Fällen erleiden die Zellinfiltrationen käsige Nekrosen, entweder diffusen Charakters oder als kleine Herde in deren Mitte man Gefässkonturen erkennen kann. Diese Nekrosen entsprechen den tuberkulösen Milliarherden, die makroskopisch gesehen werden. Die entzündlichen Läsionen sind an verschiedenen Stellen der Hirnhäute nicht gleich, manchmal ist der entzündliche Prozess sehr stark; die frischen Exsudate, die in diesen Fällen gesehen werden beweisen, dass die Läsionen durch eine frische neue Streuung entstanden sind.

In allen Fällen der tuberkulösen Meningitis konnte im pathologischen Geschehen eine sehr starke Beteiligung der Gefässe verschiedener Grösse festgestellt werden. Die vorherrschende Schädigung war die Perivaskularitis. Oft wird auch eine Endovaskularitis beobachtet und an den Arteriolen kann eine Homogenisierung der Gefässwände, eine Quellung und Erweichung der Zellen auftreten.

In allen Fällen, mit ganz geringen Ausnahmen, beobachtet man Schädigungen der Cerebralsubstanz, der Prozess hat den Charakter einer Meningo - Encephalitis. In diesen Fällen sieht man klar, dass das Zellinfiltrat aus dem anliegenden erkrankten Meningealgewebe in die Gehirnsubstanz eindringt.

In diesen Fällen von Meningo - Encephalitis sieht man grössere käsig - nekrotische Herde, und in deren Nähe Rundzellen - Infiltrate.

Das anatomo - pathologische Bild der mit Streptomycin behandelten tuberkulösen Meningitis unterscheidet sich nicht wesentlich von dem der nicht behandelten Gehirnhautentzündung, ausser dass einige Veränderungen auftreten, die einen chronischen Charakter haben. Diese Veränderungen könnten sich bei einer

nicht behandelten Meningitis zeitlich nicht entwickeln.

Bei Punkt 2, in welchem die verschiedenen Verlaufsformen, der behandelten Meningitis beschrieben wurden, habe ich die sogenannte chronische und kachektisierende Form der tuberkulösen Meningitis beschrieben, die in Rezidiven verläuft und unter Punkt 5 habe ich über die Rückfälle gesprochen, die nach Beendigung der Behandlung, wenn der Patient klinisch geheilt erschien, auftraten.

Wenn wir versuchen, diesen Misserfolg zu erklären, der nach einem anfänglich günstigen Behandlungsbeginn und Krankheitsverlauf auftrat können wir mehrere Ursachen dieses Misserfolges finden.

Nach einer 2 - 3 monatigen Behandlung bemerkt man im allgemeinen Vernarbungen durch Fibrillogenese. Bei der Streptomycinbehandlung fehlt die Phagocytose. Nach Askenazy kann diese Heilung nicht als endgültig betrachtet werden. Folglich müssen wir suchen, von wo der neue Schub ausgeht, welcher in vielen Fällen, den anfänglichen Erfolg, den wir im Verlaufe der Behandlung hatten, zunichte macht.

Die erste Erklärung für den Misserfolg der Behandlung, kann in den mehr oder weniger ausgedehnten Erweichungsherden gefunden werden, welche durch Gefäss-Schädigungen, die eine Verstopfung dieser Gefässe zur Folge hatte, entstanden sind. Es handelt sich demnach um eine Meningo - Encephalitis. Die neuesten Arbeiten (Ribaud) zeigen von neuem, dass es sich um eine tuberkulöse Meningo - Encephalitis handelt, bei welcher die Verwachsungen und Granulationen der Basilargegend vorherrschen, sowie Gefäss - und encephalitische Schädigungen.

Um die Genese solcher Schädigungen zu verstehen, ist es notwendig, den Kreislauf des Liquors zu verfolgen und auf die Wichtigkeit der zisternalen Gegenenden der Hirnbasis hinzuweisen (die vordere Zisterne, foramen ovale Pacchioni) bevorzugte Zonen der tuberkulösen Schädigungen und Verwachsungen. Einige Autoren sprechen sogar über eine tuberkulöse Cisternitis. Es ist wahr, dass in der grossen Mehrzahl der Fälle von Hydrocephalie der subarachnoidal Räume der Gehirnbasis durch ein fibrinöses Exsudat vollkommen verschlossen waren. Gleichzeitig war das Foramen Luschka frei und zeigte nur etwas Granulationsgewebe.

Diese Cisternitis bewirkt folglich, die Bildung einer kommunizierenden Hydrocephalie; sie begünstigt die Bildung von Divertikeln, wo sich der Kochbazillus einkapseln kann, ohne dabei Streptomycin - resistent zu werden.

Der Liquor, welcher normalerweise zum Grossteil von dem chorioidalen Geweben, der seitlichen Ventrikel sekretiert wird, gelangt durch das Foramen Monroe in den dritten Ventrikel und von da in den Vierten und verlässt die tiefen Abschnitte und durch die Foramina Luschka und Magendie, sich in die Cisterna Magna zu ergiessen. Aus der Cisterna Magna fliesst ein Teil entlang des Rückenmarks abwärts, ein anderer Teil des Liquors gelangt entlang der Brücke zu den

Liquoransammlungen an der Basis und über die Fissura Sylvii und die Furchen bis zur Hirnkonvexität. Sehr wahrscheinlich wird er in der Gegend der venösen Sini und durch die Pacchioni'schen Granulationen resorbiert.

Da sich das Exsudat, die Verkäsung und die fibrösen Narbengebilde fast ausschliesslich an der Hirnbasis befinden, verhindern sie den Kreislauf des Liquors aus den Tiefen des Gehirns zur Oberfläche. Es entsteht so eine kommunizierende Hydrocephalie, welche eine Vergrösserung der Ventrikel und Zeichen intracranialen Überdrucks zur Folge haben wird.

Die vorher angeführten Gefässveränderungen wurden erstmals von Askenasy beschrieben. Auch diese Gefässveränderungen verhindern eine vollkommene Heilung, weil sie ischämische Läsionen hervorrufen. Bei diesen Fällen beobachtet man meistens, dass die Gefäss-Media normal ist. Die Adventitia und Intima hingegen sind geschädigt. Selten sind bei der Streptomycinbehandlung alle drei Gefässhüllen von den verkäsenden Prozessen befallen.

Die encephalitischen Schädigungen sind konstant. Die encephalitische Mitbeteiligung kann sich entweder in der Form einer toxischen Encephalitis oder als Cerebral - Oedem zeigen. Einige Autoren sprechen von "degenerativen Herdschädigungen"; es ist aber wahrscheinlich, dass diese Schädigungen ihrerseits Folgen von Gefäss-Schädigungen sind. Wir sind auch der Meinung Ribauds, dass der Patient nicht an der tuberkulösen Meningitis, sondern infolge der Encephalitis, des cerebralen Oedems oder der irreversiblen Gefäss-Schädigungen stirbt. Dieser Autor hat die degenerativen Schädigungen der Hirnzentren in der Gegend des dritten Ventrikels eingehend studiert und sagt, dass die tuberkulöse Meningitis in den meisten Fällen eine Meningo - Diencephalitis wäre.

Gleich ob es sich um eine Cisternitis mit ihren Folgen (Hydrocephalie, Cystenbildung) oder um irreversible encephalitische Schädigungen handelt, findet in allen Fällen der "retardierte Tod" seine Erklärung darin, dass das Antibioticum die Erreger nicht erreicht, sei es, dass es ein mechanisches Hindernis nicht überwinden, sei es, dass es durch die geschädigten Gefässe nicht befördert werden kann.

DIE PROGNOSE DER MIT STREPTOMYCIN BEHANDELTEN TUBERKULÖSEN MENINGITIS.

Wir verfügen bereits über verschiedene Untersuchungsmöglichkeiten um eine Aussage über die Prognose der Krankheit zu machen, die bis zur Einführung der Antibiotica in hundert von hundert Fällen tödlich verlief.

An das Spitze dieser Möglichkeiten steht sicher auch heute noch die Untersuchung des Liquors. Eine zum Normalen absinkende Zellzahl sowie eine Norma-

lisierung der Eiweisskurve sprechen für einen Heilungsverlauf. Diese Ergebnisse sichern uns jedoch nicht gegen mögliche Rückfälle, da viele Fälle beobachtet werden konnten, bei welcher trotz einer normalen Cytologie und dem Verschwinden des Albumens, einige Zeit nach Einstellung der Behandlung neuerlich alle Symptome auftraten und in kurzer Zeit zu einem fatalen Ende kamen.

Um genauestens feststellen zu können, ob eine Behandlung den erwünschten Erfolg gehabt hat, müssen wir uns auch anderer Mittel bedienen mit deren Hilfe wir oftmals noch verkapselte Schädigungen entdecken können, die wir vorher beschrieben haben und welche der Ausgangspunkt eines unerwarteten Aufflackerns der Krankheit sein kann.

Eine relativ einfache Untersuchungsmethode stellt die Encephalographie dar. Diese ist sowohl radiologisch, als auch physiologisch sehr gut verwertbar. Ich sage, dass die Methode einfach ist, da sie von jedem Arzt leicht zu erlernen ist und ausser einem Röntgenapparat keine weiteren Einrichtungen benötigt. Die Verträglichkeit dieser Untersuchungsmethode ist bei Kranken bemerkenswert gut. Bei Untersuchungen, die an Gesunden durchgeführt werden, treten während der Luftinsufflation oftmals Ohnmacht, Brechreiz und andere Zeichen des Absinkens des Hirndrucks auf. In den Fällen, bei denen es sich um eine tuberkulöse Meningitis handelt, geben die Patienten während der Insufflation höchstens leichte Kopfschmerzen an; manchmal sogar eine Erleichterung des Allgemeinzustandes. Oftmals konnten die Patienten eine Stunde nach der Insufflation schon wieder Essen. Es muss bemerkt werden, dass die Menge der eingeführten Luft für die Güte der Röntgenaufnahme keine allzugrosse Rolle spielt. Auch vertragen die Säuglinge die Insufflation im Vergleich zu den Erwachsenen sehr gut, doch muss bei ihnen das Vorhandensein einer Hydrocephalie auch bei Fehlen aller anderer Zeichen, zu ernster Besorgnis Anlass geben.

Durch diese Untersuchungsmethode kann man schon frühzeitig Hydrocephalien entdecken. Wir wissen, dass die klassischen klinischen Zeichen eines Hydrocephalus erst sehr spät auftreten, ebenso die Veränderungen des Augenhintergrundes. Folglich ist die Encephalographie das Mittel der Wahl zur frühzeitigen Entdeckung dieser Schädigung.

Die Ergebnisse der Encephalographie müssen nach zweierlei Sicht beurteilt werden:

a) wenn die Luft die Furchen der Konvexität nicht erreicht, die Liquoransammlungen der Basis nicht oder nur teilweise gefüllt werden und die seitlichen Gehirnv ventrikel überdehnt erscheinen, handelt es sich zweifellos um eine Hydrocephalie.

b) Wenn die Furchen an der Konvexität mit Luft gefüllt sind, besteht sicherlich eine ausreichende Permeabilität der Basis. In diesem Falle können wir einen günstigen Verlauf voraussagen, selbstverständlich vorausgesetzt, dass auch

die anderen klinischen und Laborzeichen gut sind. Auch in diesen Fällen kann manchmal eine Vergrößerung der Ventrikel festgestellt werden, obwohl die Gehirnfurchen gut gefüllt sind. Diese Fälle sprechen für eine erhöhte Liquorproduktion, die jedoch nachlassen kann und einer Heilung nicht im Wege steht.

Das Encephalogramm ist sowohl als diagnostisches als auch prognostisches Zeichen für den Verlauf der Erkrankung von grosser Wichtigkeit. Diagnostisch kann es wichtig sein, da in der grossen Liquormenge, die bei der Encephalographie abgenommen wird, der Tuberkel - Bazillus möglicherweise leichter nachgewiesen werden kann. Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs und der Prognose ist es von Wichtigkeit, dass der Liquor, welcher anlässlich der Insufflation abgenommen wurde, sich von dem der üblichen Lumbalpunktion unterscheiden kann. Wenn im Zisternalliquor keine pathologischen Elemente nachzuweisen sind, können wir mit grosser Sicherheit sagen, dass der Kranke sich auf dem Wege der Heilung befindet.

Eine weitere Untersuchungsmöglichkeit stellt das Elektro - Encephalogramm dar. Ich halte mich über diese Methode nicht lange auf, da sie eine kostspielige Apparatur voraussetzt. Ich möchte nur sagen, dass Wellen, die von einer Untersuchung zur anderen und nach Hyperpnoe starke Änderungen aufweisen, für einen ungünstigen Verlauf sprechen. Wellen die sich jedoch nach den Reizproben, nicht oder nur sehr wenig ändern, können als günstiges Zeichen angesehen werden. Das Elektro - Encephalogramm kann uns auch zur Lokalisierung der trophischen Schädigungen dienen.

Die arterielle Angiographie wird sich wahrscheinlich auch zu einer wertvollen Untersuchungsmethode entwickeln, da mit ihrer Hilfe Thrombosierungen der Gefässe festgestellt und lokalisiert werden können.

Mit Hilfe dieser beiden neuen Untersuchungsmethoden haben wir die Möglichkeit eine Schädigung genau zu lokalisieren. Dann können wir diese Herde anstelle des üblichen intralumbalen Weges direkt angehen und das Streptomycin direkt in die eingekapselte Gegend einbringen. Eine einfache Methode besteht in dieser Hinsicht in der suboccipitalen Verabreichung des Streptomycins, das auf diesem Wege direkt zur Hirnbasis gelangt. Lina Stern hat festgestellt, dass durch diese Methode mit einer geringeren Menge Streptomycin eine bessere Konzentration erreicht wird. Gleichzeitig kann eine mögliche Fibrosierung der Gehirnhäute oder ein anderes Hindernis im Kreislauf des Liquors durch diese Methode umgangen werden.

Auch das intraventrikuläre Eindringen des Streptomycins birgt keine besonderen Schwierigkeiten und ist besonders bei der kommunizierenden Hydrocephalie angezeigt. In der letzten Zeit wurde auch versucht, das Streptomycin durch das Foramen sphenoides einzubringen. Auch mit dieser Methode hat man gute Erfolge verzeichnen können.

Mit jedem Tag zeigt die Behandlung der tuberkulösen Meningitis mit Streptomycin bessere Ergebnisse. Einige Autoren können schon über Dauerheilungen in 80 % der Fälle berichten. Dieses Ergebnis konnte dadurch erzielt werden, dass wir die Kranken besser zu behandeln wissen und in der Verabreichung des Streptomycins zu neuen Erkenntnissen gelangt sind. Auch kennen wir heute die Mechanismen der Komplikationen besser und wir sind in der Lage diese Komplikationen dank neuer wissenschaftlicher Methoden frühzeitig noch vor Auftreten klinischer Zeichen festzustellen.

Es ist unsere Pflicht die Behandlung dieser Krankheit immer weiter zu vervollkommen, damit wir der Gesellschaft einen immer grösseren Prozentsatz von Geheilten wiedergeben können. Dabei müssen wir uns Rechenschaft geben, dass die Grundlage einer erfolgreichen Behandlung dieser Krankheit, noch mehr wie bei anderen Krankheiten darin besteht, sie frühzeitig zu erkennen, ein genaues auf den einzelnen Fall zugeschnittenes Behandlungs-Schema zu verfolgen und alle gegebenen klinischen und Laboruntersuchungsmethoden reichlichst auszunützen.

- (Die mit x bezeichneten Arbeiten konnten nicht im Original eingesehen werden).
- Bernard E., Kreis B.: die tuberkulöse Meningitis des Erwachsenen, mit Streptomycin behandelt (Semaine des hopiteaux 1949).
- Benhamou: Der verzögerte Tod im Verlaufe der mit Streptomycin behandelten tuberkulösen Meningitis (Presse medicale) 1950.
- Benhamou u. Destaing: Bericht der Medizinischen Akademie über 118 mit Streptomycin behandelten Fälle von tuberkulöser Meningitis (Académie medicale) 1949.
- Cotleanakaja: Die Veränderungen des Augenhintergrundes bei Kindern im Verlaufe der mit Streptomycin behandelten tuberkulösen Meningitis (Vestnic Oftalmologhi) 1949.
- Cocchi C. Die Behandlung der tuberkulösen Meningitis mit Streptomycin. (Ars medicæ) 1949 x.
- Debré: Die Anwendung von Streptomycin bei der Behandlung der bazzilären Meningitis und der Milliartuberkulose bei Kindern. (1949).
- Dedusenko und Dvoirin: Wissenschaftliche Sitzung des Tuberkulose-Institutes der Ukraine (1949) x.
- Futer und Prohanovici: Klinische Beobachtungen der tuberkulösen Meningitis, die mit suboccipital verabreichten Streptomycin behandelt wurde. (1948) x.
- Lupascu I.: Die Behandlung der tuberkulösen Meningitis mit Streptomycin (Phtisiologische Untersuchungen) 1949.
- Klivanskaja A.: Die Veränderungen des Auges und seiner Adnexen bei der mit Streptomycin behandelten tuberkulösen Meningitis. (Vestnic Ophtalmologhi) 1949.
- Mintz R.: Die Rolledder Solitærtuberkeln im Gehirn (Neuropathologhi i Psihatrii 1948).
- Morin, Nehlil u. Pichon: Das Streptomycin (1949).
- Nasta u. Baicoiana: Über das Irritations- und spinale Blockierungssyndrom bei der mit Streptomycin behandelten tuberkulösen Meningitis. (Cercetari de ftiziologia) 1950.

- Nayrac: Die systematische intraventriculäre Applikation des Streptomycins in der tuberkulösen Meningitis (La semaine des hopiteaux) 1949.
- Rabuhin: Phtisiologie-Probleme (Analele Romano-Sovietice) 1949.
- Rosin S. Die tuberkulöse Meningitis des Erwachsenen als eine Folge der Genital-tuberkulose (Probemii tuberculosi) 1949.
- Ruziczka O.: Das Streptomycin und die Behandlung der hämytogenen Formen der Tuberkulose (1949).
- Ribaut: L.: Beiträge zum anatomo-klinischen Stadium der tuberkulösen Meningitiden. (Dissertation) 1950.
- Tapie: Die Orbitär-Ounktion und die Streptomycin-Instillation durch das Foramen sphenoidalae (B. S. M. H.) 1950.

LEBENS LAUF.

Ich wurde am 21. 3. 1923 als Sohn des damaligen Prokuristen und späteren Generaldirektors Fritz P. und dessen Ehefrau Käthe geb. Krafft in Desch/Siebenbürgen geboren.

Von 1930 an besuchte ich die deutsche Volksschule und anschliessend das deutsche Lyzeum in Bukarest. Nach Beendigung der humanistischen Abteilung des Lyzeums legte ich 1942 das Abitur ab.

Anschliessend leistete ich im Rahmen der Deutschen Volksgruppe in Rumänien das Völkische Dienstjahr. 1943 wurde ich zum deutschen Militär eingezogen. 1944 erlitt ich im Einsatzgebiet in Dalmatien einen Wirbelsäulenbruch und wurde nach längerem Lazarettaufenthalt in die Heimat entlassen.

Im Frühjahr 1945 besserte sich mein Zustand soweit, daß ich mein medizinisches Studium an der Universität Klausenburg-Siebenbürgen beginnen konnte. Im Jahre 1951 legte ich das Staatsexamen ab. Nach Abschluß meines Studiums war ich zunächst als Lehrassistent am Anatomischen Institut der Universität angestellt, wurde jedoch wegen meiner deutschen Volkszugehörigkeit nach einigen Monaten entlassen und als Sprengelarzt in einen Landkreis versetzt.

Ab Frühjahr 1952 war ich als Assistenzarzt an der inneren Abteilung eines Gebietskrankenhauses in Großwardein angestellt.

Im Jahre 1961 wurde ich im Anschluß an zwei Fortbildungskurse und eine Prüfung an dem gleichen Krankenhaus Oberarzt.

Bis zur Verstaatlichung der Privatpraxen in Rumänien, hatte ich auch eine Fachpraxis für innere Medizin.

1963 konnte ich in die Bundesrepublik aussiedeln. Hier war ich, bis zu meiner Niederlassung, als Assistenzarzt im Krankenhaus Ottobrunn und im Krankenhaus Dachau-Deutenhofen tätig.

Im Laufe meiner Tätigkeit habe ich, teils in Zusammenarbeit mit anderen Kollegen, insgesamt 25 wissenschaftliche Arbeiten vorgelegt, von denen 10 in deutschsprachigen und zwei in rumänischen Fachzeitschriften erschienen sind. Die restlichen Arbeiten wurden im Rahmen der rumänischen Gesellschaft für Medizinische Wissenschaften vorgetragen.

1963 erhielt ich die deutsche Bestallung und Facharztanerkennung für innere Medizin.

Ich bin verheiratet, meine Frau ist Studienrätin.

